

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



|   |   |  |  |   |
|---|---|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :<br><br><b>A61K 7/00</b>   | <b>A2</b>   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/66070</b><br><br>(43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: 9. November 2000 (09.11.00) |  |   |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;">           (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03660<br/>           (22) Internationales Anmeldedatum: 22. April 2000 (22.04.00)<br/><br/>           (30) Prioritätsdaten:<br/>                   199 19 770.9          30. April 1999 (30.04.99)          DE<br/><br/>           (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL<br/>                   KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE];<br/>                   Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).<br/><br/>           (72) Erfinder; und<br/>           (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÖDER, Christine<br/>                   [DE/DE]; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf (DE).<br/>                   DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20, D-41352<br/>                   Glehn (DE). WÜLKINITZ, Peter [DE/DE]; Im Erlengrund<br/>                   9, D-42799 Leichlingen (DE). LEINEN, Hans, Theo<br/>                   [DE/DE]; Gertrudisstrasse 2, D-40229 Düsseldorf (DE).<br/>                   GREGORI, Dorothea [DE/DE]; Schwarzdornstrasse 1,<br/>                   D-41470 Neuss (DE).         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;">           (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR,<br/>                   MX, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH,<br/>                   CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,<br/>                   PT, SE).<br/><br/>           Veröffentlicht<br/> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu<br/>             veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table> |   |  | (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03660<br>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. April 2000 (22.04.00)<br><br>(30) Prioritätsdaten:<br>199 19 770.9          30. April 1999 (30.04.99)          DE<br><br>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL<br>KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE];<br>Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).<br><br>(72) Erfinder; und<br>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÖDER, Christine<br>[DE/DE]; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf (DE).<br>DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20, D-41352<br>Glehn (DE). WÜLKINITZ, Peter [DE/DE]; Im Erlengrund<br>9, D-42799 Leichlingen (DE). LEINEN, Hans, Theo<br>[DE/DE]; Gertrudisstrasse 2, D-40229 Düsseldorf (DE).<br>GREGORI, Dorothea [DE/DE]; Schwarzdornstrasse 1,<br>D-41470 Neuss (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR,<br>MX, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH,<br>CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,<br>PT, SE).<br><br>Veröffentlicht<br><i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu<br/>             veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03660<br>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. April 2000 (22.04.00)<br><br>(30) Prioritätsdaten:<br>199 19 770.9          30. April 1999 (30.04.99)          DE<br><br>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL<br>KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE];<br>Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).<br><br>(72) Erfinder; und<br>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÖDER, Christine<br>[DE/DE]; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf (DE).<br>DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20, D-41352<br>Glehn (DE). WÜLKINITZ, Peter [DE/DE]; Im Erlengrund<br>9, D-42799 Leichlingen (DE). LEINEN, Hans, Theo<br>[DE/DE]; Gertrudisstrasse 2, D-40229 Düsseldorf (DE).<br>GREGORI, Dorothea [DE/DE]; Schwarzdornstrasse 1,<br>D-41470 Neuss (DE).  | (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR,<br>MX, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH,<br>CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,<br>PT, SE).<br><br>Veröffentlicht<br><i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu<br/>             veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> |  |  |   |
| (54) Title: UTILIZATION OF NANOSCALAR, ANTIMICROBIAL ACTIVE INGREDIENTS IN ORAL AND/OR DENTAL HYGIENE<br><br>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG NANOSKALIGER ANTIMIKROBIELLER WIRKSTOFFE IN DER MUND- UND/ODER ZAHNPFLEGE<br><br>(57) Abstract<br><br><p>The invention relates to the utilization of nanoscalar, antimicrobial active ingredients with an average particle size in the region of between 5 and 500 nm, for producing oral and/or dental hygiene products, in particular, for producing toothpastes or gels for cleaning the teeth. In contrast to active ingredient forms described in prior art, the especially fine distribution of the particles allows the active ingredients to be more easily integrated into formulations and to be more effective.</p>  |   |  |  |   |
| (57) Zusammenfassung<br><br><p>Vorgeschlagen wird die Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm zur Herstellung von Mund- und/oder Zahnpflegeprodukten, insbesondere Zahnpasten oder Zahnpflegengelen. Gegenüber Wirkstoffformen des Stands der Technik bewirkt die besondere Feinteiligkeit der Partikel eine leichtere Einarbeitbarkeit der Wirkstoffe in Formulierungen und eine verbesserte Wirksamkeit.</p>   |   |  |  |   |

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidshan                 | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauretanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LJ | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |
| EE | Estland                      |    |                                   |    |   |    |                                |

**„Verwendung nanoskaliger antimikrobieller Wirkstoffe in der Mund-  
und / oder Zahnpflege“**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen in nanoskaliger Form zur Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegeprodukten.

Bakterieller Zahnbelag (Plaque) wird als die Hauptursache für die Entstehung von Karies und Zahnbettentzündungen betrachtet. Aus diesem Grund werden in der Mund- und Zahnpflege antimikrobielle Wirkstoffe wie z. B. Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidin, Hexetidin, Domiphenchlorid, Triclosan und Natriumbenzoat eingesetzt. Klinische Untersuchungen zeigen, daß entsprechende Formulierungen Plaqueneubildung und –wachstum in begrenztem Umfang inhibieren können.

Aus der EP 0262587 sind Salicylamide bekannt, die gut wirksam gegen grampositive Bakterien sind und aufgrund ihrer Wirkstärke und ihres vorteilhaften Wirkspektrums als Antiplaque-Wirkstoffe für Mittel für die Mund- und Zahnpflege, beispielsweise Mundwässer und Zahnpasten, vorgeschlagen werden. Aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit lassen sich diese Salicylamide jedoch so schwer in die zur Anwendung kommenden Rezepturen einarbeiten, daß keine für die praktische Anwendung ausreichenden antibakteriellen Effekte erzielt werden können.

Unter nanoskaligen Stoffen sind Stoffe zu verstehen, deren Teilchendurchmesser in der Richtung der größten Ausdehnung der Teilchen weniger als 1000 nm (Nanometer) beträgt. In der vorliegenden Schrift wird synonym zu dem Begriff "nanoskalig" auch der Begriff "nanopartikulär" benutzt.

Nanoskalige Wirkstoffe werden in der Literatur insbesondere als Mittel beschrieben, um eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum zu erreichen. So sind beispielsweise aus der WO 98/14174 Nanopartikel zur parenteralen therapeutischen Verwendung bekannt, welche aus einem

pharmakologisch aktiven Stoff eingekapselt in eine Hülle aus einem biologisch abbaubaren Polymer bestehen. Als Beispiele für pharmakologisch aktive Stoffe sind u. a. antibakterielle Stoffe wie Chloramphenicol und Vancomycin sowie antimikrobielle Stoffe wie Penicilline und Cephalosporine genannt.

Antimikrobielle Produkte enthaltend nanoskalige Schiff'sche Basen von aromatischen Aldehyden sind bekannt aus der DE 4402103, welche die Verwendung dieser Produkte zur langanhaltenden antimikrobiellen Ausrüstung von Textilien beschreibt.

Die Anmeldung CA 2,111,523 beschreibt Desinfektionsmittel, die neben anderen Bestandteilen auch oberflächenmodifizierte nanopartikuläre antimikrobielle Wirkstoffe enthalten. Als Beispiel wird eine desinfizierende Reiniger-Formulierung angegeben. Die Anmeldung CA 2,111,522 beschreibt Zusammensetzungen mit langanhaltender keimtötender Wirkung, welche oberflächenmodifizierte nanopartikuläre antimikrobielle Wirkstoffe enthalten. Als Anwendungen dieser Zusammensetzungen werden Desinfektionsmittel zur Oberflächenbehandlung beschrieben, die dauerhafte antimikrobiell wirksame Filme auf der behandelten Oberfläche liefern.

Der Stand der Technik liefert jedoch keine Hinweise darauf, daß nanopartikuläre antimikrobielle Stoffe vorteilhaft als Wirkstoffe im Bereich der Mund- und Zahnpflege eingesetzt werden können. Einerseits ist dem Fachmann zwar bekannt, daß antimikrobielle Wirkstoffe sowohl z. B. im Bereich der Oberflächendesinfektion als auch im Bereich der Mund- und Zahnpflege Einsatz finden. Andererseits ist ihm jedoch ebenso bekannt, daß die Art der Anwendung sowie die Anforderungen an die Wirkstärke, das Wirkspektrum und die Formulierung der Wirkstoffe in den unterschiedlichen Einsatzgebieten so verschieden sind, daß die in dem einen Anwendungsbereich gewonnenen Erkenntnisse nicht in naheliegender Weise auf einen anderen Anwendungsbereich übertragen werden können.

In der Praxis tritt bei antimikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere bei schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen, häufig das Problem auf, daß diese Wirkstoffe in Formulierungen für die Mund- und / oder Zahnpflege schwer einarbeitbar sind und die erhaltenen Formulierungen eine unbefriedigende antimikrobielle Wirkung zeigen.

Darüber hinaus besteht beim Verbraucher ein Bedürfnis nach Mund- und / oder Zahnpflegemitteln, die ohne Einbußen bei der antimikrobiellen Wirkung mit verringerten Einsatzkonzentrationen des Wirkstoffs auskommen und damit gesundheitliche, ökonomische und / oder ökologische Vorteile bieten.

Eine Aufgabe der Erfindung bestand somit darin, die Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegemitteln unter Verwendung solcher antimikrobieller Wirkstoffe zu ermöglichen, die aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit auf herkömmlichen Wegen nicht in ausreichenden Konzentrationen in Mund- und / oder Zahnpflegemittel eingearbeitet werden können.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung bestand darin, Mund- und / oder Zahnpflegemittel mit einer für die Anwendung ausreichenden antimikrobiellen Wirksamkeit und gleichzeitig verringertem Gehalt an antimikrobiellen Wirkstoffen bereitzustellen.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß die antimikrobiellen Wirkstoffe in Form von Nanopartikeln mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm, vorzugsweise von 10 bis 150 nm, zur Herstellung der Mund- und / oder Zahnpflegemittel verwendet werden.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm, bevorzugt von 10 bis 150 nm, zur Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegemitteln, insbesondere von Zahnpasten oder Zahnputzgelen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die antimikrobiellen Wirkstoffe in nanopartikulärer Form nicht nur leichter in Formulierungen von Mund- und / oder Zahnpflegemitteln eingearbeitet werden können, sondern daß auch ihre Wirksamkeit zunimmt. Dies bedeutet, daß bei gewichtsgleichem Einsatz der nanopartikuläre Wirkstoff gegenüber dem gleichen Wirkstoff in höherer Partikelgröße eine stärkere antimikrobielle Wirkung hervorruft.

Besonders positiv macht sich die Verwendung der antimikrobiellen Wirkstoffe in nanopartikulärer Form bemerkbar, wenn die Wirkstoffe an sich schwer wasserlöslich sind bzw. wenn es sich bei ihnen um nicht basische Verbindungen handelt, die demgemäß also nicht durch Zusatz von Säuren in gut wasserlösliche Salze überführt werden können.

Dementsprechend richten sich weitere Ausführungsformen der Erfindung auf antimikrobielle Wirkstoffe, die schlecht wasserlöslich sind, sowie auf solche, bei denen es sich um nicht basische Verbindungen handelt.

Unter den erfindungsgemäßen antimikrobiellen Wirkstoffen sind bevorzugt zu verstehen

- 4-Hydroxybenzoesäure, ihre Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallen oder ihre Ester mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1-10 C-Atomen
- N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4 dichlor-phenyl)-harnstoff
- 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxy-diphenylether
- 4-Chlor-3,5-dimethylphenol
- 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol)
- 3-Methyl-4-(1-methylethyl)phenol
- 2-Benzyl-4-chlorphenol
- 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol
- 3-Iod-2-propinyl-butylcarbammat
- Vitamin-A-palmitat

- Thymol
- Salicylsäure-N-alkylamide, wobei die Alkylreste 1-22 C-Atome enthalten und linear oder verzweigt sein können und deren Gemische.

Besonders bevorzugt als erfindungsgemäße antimikrobielle Wirkstoffe sind Salicylsäure-N-octylamid und/oder Salicylsäure-N-decylamid.

Die erfindungsgemäßen nanoskaligen Wirkstoffe bestehen aus einer diskreten Phase des Wirkstoffs, an dessen Oberfläche vorzugsweise mindestens ein oberflächenmodifizierender Stoff adsorbiert ist. Als oberflächenmodifizierende Stoffe besonders geeignet sind Emulgatoren und/oder Schutzkolloide. Die Ummantelung der Partikel mit Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden führt dazu, daß eine nachträgliche Agglomeration der Partikel nicht stattfindet.

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;

- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerinindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter  $C_{6/22}$ -Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipenta-erythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Sucrose, Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 1165574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologen-gemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht.  $C_{12/18}$ -Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus DE-PS 2024051 als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.



$C_{8/18}$ -Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Typische Beispiele für anionische Emulgatoren sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate,  $\alpha$ -Methylestersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkyl-sulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren wie beispielsweise Acyllactylate, Acyl-tartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoetherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingegrenzte Homologenverteilung aufweisen.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Trimethylammoniumglycinat,

Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylamino-propyl-N,N-dimethylammoniumglycinat, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer  $C_{8/18}$ -Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das  $C_{12/18}$ -Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methyl-quaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind. Typische Beispiele für anionische Emulgatoren sind Alkylsulfate, Alkylethersulfate und Monoglycerid(ether)sulfate.

In der Regel werden die Wirkstoffe und die Emulgatoren im Gewichtsverhältnis 1 : 100 bis 100 : 1, vorzugsweise 1 : 25 bis 25 : 1 und insbesondere 1 : 10 bis 10 : 1 eingesetzt. Besonders bevorzugt sind solche Emulgatoren, welche zur Ausbildung von Mikroemulsionen befähigt sind.

Geeignete Schutzkolloide sind z.B. Gelatine, Casein, Gummi arabicum, Lysalbinsäure, Stärke, Carboxymethylcellulose oder modifizierte

Carboxymethylcellulose sowie Polymere, wie etwa Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Polyalkylenglycole und Polyacrylate.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist somit die erfindungsgemäße Verwendung nanoskaliger antimikrobieller Wirkstoffe, bei welchen die Nanopartikel von einem oder mehreren Emulgatoren und / oder Schutzkolloiden ummantelt vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Nanopartikel können beispielsweise hergestellt werden, indem man

- (a) Wirkstoffe in eine flüssige Phase, in der sie nicht löslich sind, einbringt,
- (b) die resultierende Mischung über den Schmelzpunkt der Wirkstoffe erwärmt,
- (c) der resultierenden Ölphase eine wirksame Menge mindestens eines Emulgators zusetzt und schließlich
- (d) die Emulsion unter den Schmelzpunkt der Wirkstoffe abkühlt.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die erfindungsgemäße Verwendung nanoskaliger antimikrobieller Wirkstoffe, die nach diesem Verfahren hergestellt sind.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln durch rasche Entspannung von überkritischen Lösungen (Rapid Expansion of Supercritical Solutions RESS) ist beispielsweise aus dem Aufsatz von S.Chihlar, M.Türk und K.Schaber in Proceedings World Congress on Particle Technology 3, Brighton, 1998 bekannt. Um zu verhindern, daß die Nanopartikel wieder zusammenbacken, empfiehlt es sich, die Ausgangsstoffe in Gegenwart geeigneter Schutzkolloide oder Emulgatoren zu lösen und/oder die kritischen Lösungen in wäßrige und/oder alkoholische Lösungen der Schutzkolloide bzw. Emulgatoren oder aber in kosmetische Öle zu entspannen, welche ihrerseits wieder gelöste Emulgatoren und/oder Schutzkolloide enthalten können.

Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Herstellung der nanoskaligen Partikel bietet die Evaporations-technik. Hierbei werden die Ausgangsstoffe zunächst in

einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z.B. Alkane, pflanzliche Öle, Ether, Ester, Ketone, Acetale und dergleichen) gelöst. Anschließend werden die Lösungen derart in Wasser oder einem anderen Nicht-Lösungsmittel, in der Regel in Gegenwart einer darin gelösten oberflächenaktiven Verbindung gegeben, daß es durch die Homogenisierung der beiden nicht miteinander mischbaren Lösungsmittel zu einer Ausfällung der Nanopartikel kommt, wobei das organische Lösungsmittel vorzugsweise verdampft. Anstelle einer wäßrigen Lösung können auch O/W-Emulsionen bzw. O/W-Mikroemulsionen eingesetzt werden. Als oberflächenaktive Verbindungen können die bereits eingangs erläuterten Emulgatoren und Schutzkolloide verwendet werden. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Nanopartikeln besteht in dem sogenannten GAS-Verfahren (Gas Anti Solvent Recrystallization). Das Verfahren nutzt ein hochkomprimiertes Gas oder überkritisches Fluid (z.B. Kohlendioxid) als Nicht-Lösungsmittel zur Kristallisation von gelösten Stoffen. Die verdichtete Gasphase wird in die Primärlösung der Ausgangsstoffe eingeleitet und dort absorbiert, wodurch sich das Flüssigkeitsvolumen vergrößert, die Löslichkeit abnimmt und feinteilige Partikel ausgeschieden werden.

Ähnlich geeignet ist das PCA-Verfahren (Precipitation with a Compressed Fluid Anti-Solvent). Hier wird die Primärlösung der Ausgangsstoffe in ein überkritisches Fluid eingeleitet, wobei sich feinstverteilte Tröpfchen bilden, in denen Diffusionsvorgänge ablaufen, so daß eine Ausfällung feinsten Partikel erfolgt. Beim PGSS-Verfahren (Particles from Gas Saturated Solutions) werden die Ausgangsstoffe durch Aufpressen von Gas (z.B. Kohlendioxid oder Propan) aufgeschmolzen. Druck und Temperatur erreichen nahe- oder überkritische Bedingungen. Die Gasphase löst sich im Feststoff und bewirkt eine Absenkung der Schmelztemperatur, der Viskosität und der Oberflächenspannung. Bei der Expansion durch eine Düse kommt es durch Abkühlungseffekte zur Bildung feinsten Teilchen.

Die aufgeführten Herstellverfahren für die erfindungsgemäßen Nanopartikel sind lediglich beispielhaft zu verstehen und stellen keine Einschränkung dar.

Die Einsatzmenge der nanoskaligen Verbindungen wird so gewählt, daß die Konzentration der in den Nanopartikeln enthaltenen antimikrobiellen Wirkstoffe üblicherweise in der Größenordnung von 0,001 bis 5, vorzugsweise 0,01 bis 2 und insbesondere 0,1 bis 1 Gew.-% bezogen auf die Zubereitungen liegt.

Die unter erfindungsgemäßer Verwendung der nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffe erhältlichen Mund- und / oder Zahnpflegemittel können in Form von Zahnpasten, Gelen, flüssigen Zahncremes, Zahnpulvern, Mundwässern oder gegebenenfalls auch als Kaumassen, z.B. Kaugummi vorliegen. Bevorzugt liegen sie jedoch als mehr oder weniger fließfähige oder plastische Zahnpasten vor, wie sie zur Reinigung der Zähne unter Einsatz einer Zahnbürste verwendet werden.

Erfindungsgemäße Zahnpasten oder flüssige Zahncremes enthalten ein Poliermittel, üblicherweise in einer Menge von 5 bis 50 Gew.-%, sowie ein Feuchthaltemittel, gewöhnlich in einer Menge von 10 bis 60 Gew.-%.

Als Poliermittel eignen sich alle für Zahnpasten bekannten Reibkörper wie z.B. Kieselsäuren, Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxid, Calciumpyrophosphat, Kreide, Dicalciumphosphat-dihydrat, Natrium-aluminiumsilikate z.B. Zeolith A, organische Polymere z.B. Polymethacrylat oder Gemische dieser Reibkörper. Als besonders geeignet hat sich der Zusatz eines Poliermittels erwiesen, das selbst eine restaurierende Wirkung auf Läsionen und offene Dentalkanälchen hat, das Dicalciumphosphat-dihydrat. Dicalciumphosphat-dihydrat ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) kommt in der Natur als Brushit vor und ist im Handel in geeigneten Korngrößen von 1 bis 50  $\mu\text{m}$  erhältlich.

Als Träger für die erfindungsgemäßen Zahnpasten, der die Einstellung einer geeigneten Konsistenz für die Dosierung aus Tuben, Spendebehältern oder flexiblen Flaschen auf der Grundlage der erfindungsgemäßen Poliermittelkombination ermöglicht, eignet sich eine Kombination aus

Feuchthaltemitteln, Bindemitteln und Wasser. Als Feuchthaltemittel können z.B. Glycerin, Sorbit, Xylit, Propylenglycole, Polyethylenglycole, insbesondere solche mit mittleren Molekulargewichten von 200 - 800 eingesetzt werden. Als Konsistenzregler (bzw. Bindemittel) dienen z.B. natürliche und/oder synthetische wasserlösliche Polymere wie Alginat, Carrageenat, Tragant, Stärke und Stärkeether, Celluloseether wie z.B. Carboxymethylcellulose (Na-Salz), Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Guar, Akaziengum, Agar-Agar, Xanthan-Gum, Succinoglycan-Gum, Johannisbrotmehl, Pectine, wasserlösliche Carboxyvinylpolymere (z.B. Carbopol®-Typen), Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycole, insbesondere solche mit Molekulargewichten von 1 500 - 1 000 000.

Weitere Stoffe, die sich zur Viskositätskontrolle eignen, sind z.B. Schichtsilikate wie z.B. Montmorillonit-Tone, kolloidale Verdickungskieselsäuren wie z.B. Aerogel-Kieselsäuren, pyrogene Kieselsäuren oder feinstvermahlene Fällungskieselsäuren.

Die Zahnpasten können in ihrer Viskosität auch so niedrig eingestellt sein, daß sie sich als "flüssige Zahnreinigungsmittel" mit einer Viskosität von 2 000 - 40 000 mPa·s (25°C) aus einer flexiblen Kunststoffflasche auf die Zahnbürste dosieren lassen, dort zwischen die Borsten eindringen, aber nicht von der Zahnbürste abtropfen. Für diesen Zweck eignet sich als Bindemittel bevorzugt eine Kombination aus 0,1 bis 1 Gew.-% Xanthan-Gum und/oder Carboxymethylcellulose sowie 0,01 bis 5 Gew.-% eines viskositätsstabilisierenden Zusatzes aus der Gruppe

- der kationischen, zwitterionischen oder ampholytischen stickstoffhaltigen Tenside
  - der hydroxypropylsubstituierten Hydrocolloide oder
  - der Polyethylenglycol/Polypropylenglycol-Copolymere mit einem mittleren Molgewicht von 1000 bis 5000
- oder einer Kombination der genannten Verbindungen.

Auch oberflächenaktive Substanzen sind in den erfindungsgemäßen Zahnpasten zur Unterstützung der Reinigungswirkung und gewünschtenfalls auch zur Entwicklung von Schaum beim Zähnebürsten sowie zur Stabilisierung der Polierkörperdispersion im Träger in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-% enthalten. Geeignete Tenside sind z.B. lineare Natriumalkylsulfate mit 12 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Diese Stoffe weisen zusätzlich eine enzymhemmende Wirkung auf den bakteriellen Stoffwechsel des Zahnbelags auf. Weitere geeignete Tenside sind Alkalisalze, bevorzugt Natriumsalze von Alkylpolyglycoethersulfat mit 12 bis 16 C-Atomen in der linearen Alkylgruppe und 2 bis 6 Glycoethergruppen im Molekül, von linearem Alkan(C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>)-sulfonat, von Sulfobernsteinsäuremonoalkyl(C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>)-estern, von sulfatierten Fettsäuremonoglyceriden, sulfatierten Fettsäurealkanolamiden, Sulfoessigsäurealkyl(C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>)-estern, Acylsarcosinen, Acyltauriden und Acylisethionaten mit jeweils 8 - 18 C-Atomen in der Acylgruppe. Auch zwitterionische, ampholytische und nichtionische Tenside sind geeignet, z.B. Oxethylate von Fettsäuremono- und -diglyceriden, von Fettsäure-Sorbitanestern und Alkyl(oligo)-Glucoside.

Weitere übliche Zahnpastenzusätze sind

- Süßungsmittel wie z.B. Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat, Sucrose, Lactose, Maltose, Fructose,
- Aromen wie z.B. Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Eukalyptusöl, Anisöl, Fenchelöl, Kümmelöl, Menthylacetat, Zimtaldehyd, Anethol, Vanillin, Thymol sowie Mischungen dieser und anderer natürlicher und synthetischer Aromen,
- Pigmente wie z.B. Titandioxid
- Farbstoffe
- Puffersubstanzen wie z.B. primäre, sekundäre oder tertiäre Alkaliphosphate oder Citronensäure/Natriumcitrat,
- wundheilende und entzündungshemmende Stoffe wie z.B. Allantoin, Harnstoff sowie Azulen, Kamillewirkstoffe, Acetylsalicylsäurederivate.

In Mundwässern besteht der Träger im wesentlichen aus Wasser, Ethanol, etherischen Ölen, Emulgatoren und Lösungsvermittlern für die übrigen Aromakomponenten, Geschmackskorrigentien (z.B. Süßstoff) sowie gegebenenfalls adstringierenden oder belebenden Drogenauszügen und gegebenenfalls Farbstoffen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mund- und / oder Zahnpflegemittel werden die nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffe in dem Fachmann bekannter Weise mit den übrigen Rezepturbestandteilen vermengt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind demgemäß antimikrobielle Wirkstoffe enthaltende Mund- und / oder Zahnpflegemittel, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der antimikrobielle Wirkstoff in Form von Nanopartikeln mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm, vorzugsweise von 10 bis 150 nm, eingearbeitet ist.

Weitere Ausgestaltungen und / oder Weiterentwicklungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.



### Beispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern:

#### Beispiel 1: Herstellung von nanoskaligem Salicylsäure-N-octylamid

0,5 g Salicylsäure-N-octylamid (Smp. ca. 45°C) wurden in 100 g entionisiertem Wasser gelöst und die Mischung auf etwa 50°C erwärmt, wobei sich ein zweiphasiges Gemisch aus Wasser- und Amidphase bildete. Letztere wurde durch Zugabe von 8,9 g Alkylethersulfat (Texapon® N 70, Henkel KGaA, Düsseldorf) unter Ausbildung einer klaren Mischung emulgiert. Der sukzessive Übergang der Ölphase in die transparente Wasser/Amid/Emulgatormischung kann dabei als Indiz für die Ausbildung einer Mikroemulsion angesehen werden. Unter fortwährendem Rühren wurde die Mikroemulsion auf Umgebungstemperatur abgekühlt und anschließend am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt, wobei 9,4 g des in der Ethersulfat-Matrix eingeschlossenen Salicylsäure-N-octylamids in nanopartikulärer Form erhalten wurden. Die Nanopartikel konnten mit der zehnfachen Menge Wasser wieder zu einer stabilen und transparenten Dispersion verarbeitet werden. In der Lichtstreuung zeigten die Partikel bei numerischer Wichtung ein Maximum bei einer Teilchengröße von 120 nm.

#### Beispiel 2: Herstellung einer nanoskaligen wässrigen Salicylsäure-N-octylamid-Dispersion

1,0 g Salicylsäure-N-octylamid (Schmelzpunkt ca. 45°C) wurden mit 30 g entionisiertem Wasser, 30 g Polydiol 400 (PEG-8) und 2 g Polyoxyethylenglycerinfettsäureester (Tagat S) unter langsamer Erwärmung auf 52°C emulgiert. Anschließend wurden 30 g Fettsäureamidoalkylbetain (Tego Betain BL 215) zugegeben, wobei sich eine klare, stabile Dispersion ausbildete. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen. Man erhielt 93 g einer transparenten Dispersion. In der Lichtstreuung zeigten die Partikel bei numerischer Wichtung ein Maximum bei einer Teilchengröße von 15 nm.

Mit dem nach den Beispielen 1 bzw. 2 hergestellten nanoskaligen Salicylsäure-N-octylamid wurden die folgenden Mund- und / oder Zahnpflegemittel hergestellt (alle Angaben in Gew.-%, bezogen auf die Zubereitung):

Beispiele 3 bis 6: Zahnpasten

|   | 3      | 4      | 5      | 6      |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Fällungskieselsäure : Sident®12 DS                      | 10,0   | 12     | 15     | 18     |
| Fällungskieselsäure : Sipernat®22 LS                    | 3,0    | 3,0    | -      | -      |
| Poliertonerde P10 feinst (1)                            | -      | -      | -      | 1,0    |
| Dicalciumphosphat-dihydrat                              | 4,0    | 4,0    | -      | -      |
| MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O                   | 1,7    | 1,4    | -      | -      |
| Na-Monofluorophosphat Na <sub>2</sub> PO <sub>3</sub> F | 1,2    | 0,8    | 0,5    | 0,6    |
| KNO <sub>3</sub> (wasserfrei)                           | 5,0    | 4,0    | 4,5    | 3      |
| Glycerin (86 % DAB)                                     | 21,0   | 18,0   | 10     | 17,5   |
| Sorbit (70 % DAB)                                       | 20,0   | 14,0   | 5      | 17,5   |
| Polyethylenglycol (MG : 400)                            | 2,0    | 2,0    | 1,0    | 1,0    |
| Verdickungskieselsäure (FK 320 DS)                      | 1,0    | 1,0    | 5,0    | 0,8    |
| Xanthan-Gum (Keltrol®F)                                 | 0,6    | 0,6    | 0,6    | 0,5    |
| Titandioxid   | 1,0    | 1,0    | -      | -      |
| Na-Laurylsulfat   | 1,5    | 1,5    | -      | 2,0    |
| Tego Betain BL 215 (2)                                  | 0,6    | 0,6    | -      | -      |
| Trinatriumcitrat  | 0,2    | 0,2    | -      | -      |
| Saccharin-Na  | 0,2    | 0,2    | 0,1    | 0,2    |
| Nano-Salicylsäure-N-octylamid gemäß Beispiel 1          | 1,0    | 2,0    | 1,5    | 2,0    |
| Aroma   | 1,0    | 0,8    | 0,1    | 1,0    |
| Cremophor RH60 (3)                                      | -      | -      | 0,2    | -      |
| Wasser  | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

Beispiele 7.1 – 7.4: Flüssige Zahncremes

|   | 7.1    | 7.2    | 7.3    | 7.4    |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Fällungskieselsäure (Sident 12 DS)                | 12     | -      | -      | -      |
| Fällungskieselsäure (Sident 8)                    | -      | 12     | 12     | 12     |
| NaF   | 0,25   | 0,23   | 0,23   | 0,23   |
| KNO <sub>3</sub>                                  | 5,0    | -      | -      | -      |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>                  | 0,2    | 0,2    | 0,2    | 0,2    |
| Xanthan-Gum (Keltrol F)                           | 0,2    | 0,3    | 0,3    | 0,3    |
| Azacycloheptan-2,2-diphosphonat<br>(Na-Salz)      | 1,0    | -      | -      | -      |
| Saccharin-Na                                      | 0,2    | 0,2    | 0,2    | 0,2    |
| Ethanol   | 5,0    | -      | -      | -      |
| Glycerin  | 28     | 30     | 30     | 30     |
| Sorbit  | 22     | 30     | 30     | 30     |
| Polyethylenglycol (MG : 400)                      | 3,0    | 1,0    | 4,0    | 4,0    |
| PEG 30 – Glycerinmonostearat                      | 1,0    | -      | -      | -      |
| Tagat S   | -      | -      | 2,0    | 2,0    |
| Tego Betain BL 215 (2)                            | 0,8    | -      | 3,0    | 3,0    |
| Aromaöl   | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    |
| Nano-Salicylsäure-N-octylamid<br>gemäß Beispiel 1 | 2,0    | -      | -      | -      |
| Nano-Salicylsäure-N-octylamid<br>gemäß Beispiel 2 | -      | 9,3    | -      | -      |
| Salicylsäure-N-octylamid<br>gemäß EP 0 262 587    | -      | -      | 0,1    | -      |
| Wasser  | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

Beispiel 8: Mundwasser (gebrauchsfertig)

|  |        |
|--|--------|
|  | 8      |
| Ethanol  | 5,0    |
| Chlorhexidin-gluconat                          | 0,03   |
| Plantaren 2000 (4)                             | 0,05   |
| Na <sub>2</sub> PO <sub>3</sub> F              | 0,25   |
| KNO <sub>3</sub>                               | 4,0    |
| Saccharin-Na                                   | 0,05   |
| Sorbit   | 3,0    |
| Cremophor RH 60 (3)                            | 0,1    |
| Aromaöl (Pfefferminzöl)                        | 0,1    |
| Nano-Salicylsäure-N-octylamid gemäß Beispiel 2 | 3,0    |
| Farbstoff (blau, C.J. 42090)                   | 0,1    |
| Wasser   | ad 100 |

Es wurden die folgende Handelsprodukte verwendet:

- (1) Poliertonerde P10 feinst : Schwach calcinierte Tonerde  
(ca. 20 Gew.-% Gamma-Aluminiumoxid  
ca. 80 Gew.-% Alpha-Aluminiumoxid  
Primärkristallgröße 0,5 – 1,5 µm)
- (2) Tego® Betain BL 215 : 30 %ige Lösung von Cocoamidopropyl-Betain  
in Wasser
- (3) Cremophor®RH 60 : Hydr. Rizinusöl + 60 Mol EO
- (4) Plantaren 2000 : Alkyl-(C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-oligo-(1,4)-glucosid  
(50 %ige Lösung in Wasser)

**Beispiel 9: Wirksamkeitsprüfung nanoskaligen Salicylsäure-N-octylamids**

Die antimikrobielle Wirksamkeit des nach Beispiel 2 hergestellten nanoskaligen Salicylsäure-N-octylamids wurde im Vergleich zu dem aus dem Stand der Technik bekannten, gemäß EP 0262587 hergestellten Salicylsäure-N-octylamid anhand der Flüssigzahncreme-Formulierungen aus den Beispielen 7.2 und 7.3 geprüft. Beide Formulierungen enthalten die gleiche Konzentration des Wirkstoffs Salicylsäure-N-octylamid. Parallel wurde als Leerwert die entsprechende wirkstofffreie Formulierung aus Beispiel 7.4 mitgeprüft.

Zur Ermittlung der keimtötenden Wirksamkeit der Zahncremes wurden diese im quantitativen Suspensionstest (modifizierte DGHM-Methode) in Konzentrationen von 25, 50 und 100% über einen Zeitraum von 2, 5 und 15 Minuten geprüft. Als Teststämme dienten *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Streptococcus mutans* (DSM 20523) und *Actinomyces viscosus* (DSM 43329).

Die Einzelergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Die Reduktionsfaktoren sind in logarithmischen Werten angegeben. Auf Grund der biologischen Varianz, insbesondere bei sehr kurzen Testzeiten, werden nur Reduktionsfaktoren von mindestens 2 log-Stufen als signifikante Reduktion gewertet.

**a) Ergebnisse mit Zahncreme aus Beispiel 7.2:****Staphylococcus aureus ATCC 6538:**

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |       |      |
|----------|------------------|-------|------|
|          | 25%              | 50%   | 100% |
| 2 Min.   | 0,12             | -0,23 | 0,57 |
| 5 Min.   | 0,12             | 0,30  | 0,61 |
| 15 Min.  | 0,15             | 0,30  | 0,66 |

**Actinomyces viscosus DSM 43329**

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |      |      |
|----------|------------------|------|------|
|          | 25%              | 50%  | 100% |
| 2 Min.   | 2,43             | 4,55 | 4,55 |
| 5 Min.   | 3,30             | 4,55 | 4,55 |
| 15 Min.  | 4,55             | 4,55 | 4,55 |

**Streptococcus mutans DSM 20523**

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |      |      |
|----------|------------------|------|------|
|          | 25%              | 50%  | 100% |
| 2 Min.   | 0,07             | 0,33 | 1,41 |
| 5 Min.   | 0,20             | 0,41 | 1,43 |
| 15 Min.  | 0,23             | 0,29 | 1,61 |

**b) Ergebnisse mit Zahncreme aus Beispiel 7.3:****Staphylococcus aureus ATCC 6538**

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |      |      |
|----------|------------------|------|------|
|          | 25%              | 50%  | 100% |
| 2 Min.   | 0,09             | 0,00 | 0,54 |
| 5 Min.   | 0,05             | 0,00 | 0,54 |
| 15 Min.  | 0,02             | 0,05 | 0,57 |

**Actinomyces viscosus DSM 43329**

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |      |      |
|----------|------------------|------|------|
|          | 25%              | 50%  | 100% |
| 2 Min.   | 1,09             | 3,14 | 4,55 |
| 5 Min.   | 1,73             | 3,51 | 4,44 |
| 15 Min.  | 3,01             | 4,55 | 4,55 |

**Streptococcus mutans DSM 20523**

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |       |      |
|----------|------------------|-------|------|
|          | 25%              | 50%   | 100% |
| 2 Min.   | 0,12             | -0,02 | 0,50 |
| 5 Min.   | 0,14             | -0,01 | 0,68 |
| 15 Min.  | 0,26             | 0,07  | 0,68 |

## c) Ergebnisse mit Zahncreme aus Beispiel 7.4:

*Staphylococcus aureus* ATCC 6538

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |       |      |
|----------|------------------|-------|------|
|          | 25%              | 50%   | 100% |
| 2 Min.   | 0,02             | -0,32 | 0,48 |
| 5 Min.   | 0,12             | -0,02 | 0,56 |
| 15 Min.  | 0,17             | 0,07  | 0,64 |

*Actinomyces viscosus* DSM 43329

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |      |      |
|----------|------------------|------|------|
|          | 25%              | 50%  | 100% |
| 2 Min.   | 1,09             | 3,66 | 4,55 |
| 5 Min.   | 1,72             | 3,81 | 4,55 |
| 15 Min.  | 1,82             | 4,03 | 4,55 |

*Streptococcus mutans* DSM 20523

| Prüfzeit | Reduktionsfaktor |      |      |
|----------|------------------|------|------|
|          | 25%              | 50%  | 100% |
| 2 Min.   | 0,06             | 0,21 | 0,51 |
| 5 Min.   | 0,16             | 0,24 | 0,60 |
| 15 Min.  | 0,12             | 0,28 | 0,78 |

Die Ergebnisse zeigen, daß die geprüften Zahncremes unter den gewählten Testbedingungen keine signifikante Reduktion der Teststämme *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus mutans* bewirken. *Actinomyces viscosus* wird dagegen von der Nanopartikel-haltigen Zahncreme 7.2 bereits bei einer Anwendungskonzentration von 25% deutlich stärker reduziert als durch die Vergleichs-Zahncreme 7.3.

Die Wirksamkeit des Salicyläureoctylamids in Nanopartikelform ist also deutlich größer als die des Wirkstoffs in der aus dem Stand der Technik bekannten Form.

Zur Ermittlung der antibakteriellen Langzeitwirkung wurden die Zahncremes in flüssigen Hemmreihen (modifizierte DGHM-Methode) geprüft.

Dazu wurden unterschiedlich stark mit Wasser verdünnten Zahncremes gleiche Mengen an Bakteriensuspensionen definierten Keimgehalts zugesetzt. Nach 72-stündiger Inkubation bei 37°C wurde ein Ausstrich pro Kulturröhrchen auf einem festen Nährmedium vorgenommen und das Wachstum beurteilt.

| Zahncreme nach Beispiel | Konzentration an Zahncreme |    | Caso-Bouillon (aerobe Inkubation) |                           | BHI-Bouillon (anaerobe Inkubation) |
|-------------------------|----------------------------|----|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
|                         |                            |    | <u>Staph.aureus</u><br>ATCC 6538  | Strep.mutans<br>DSM 20523 | Actinomyces viscosus<br>DSM 43329  |
| 7.2                     | 10%                        | 1  | -                                 | -                         | -                                  |
|                         | 5%                         | 2  | -                                 | -                         | -                                  |
|                         | 2,5%                       | 3  | -                                 | -                         | -                                  |
|                         | 1%                         | 4  | -                                 | +                         | -                                  |
|                         | 0,5%                       | 5  | +                                 | +                         | -                                  |
|                         | 0,1%                       | 6  | +                                 | +                         | +                                  |
| 7.3                     | 10%                        | 7  | -                                 | -                         | -                                  |
|                         | 5%                         | 8  | -                                 | -                         | -                                  |
|                         | 2,5%                       | 9  | (+)                               | -                         | -                                  |
|                         | 1%                         | 10 | +                                 | +                         | -                                  |
|                         | 0,5%                       | 11 | +                                 | +                         | +                                  |
|                         | 0,1%                       | 12 | +                                 | +                         | +                                  |
| 7.4                     | 10%                        | 19 | (+)                               | -                         | -                                  |
|                         | 5%                         | 20 | (+)                               | -                         | -                                  |
|                         | 2,5%                       | 21 | +                                 | +                         | (+)                                |
|                         | 1%                         | 22 | +                                 | +                         | +                                  |
|                         | 0,5%                       | 23 | +                                 | +                         | +                                  |
|                         | 0,1%                       | 24 | +                                 | +                         | +                                  |
| Wasser-Kontrolle        |                            | 29 | +                                 | +                         | +                                  |
| Keimzahl Suspension     |                            |    | $3,9 \times 10^8$                 | $3 \times 10^6$           | $2,4 \times 10^8$                  |

- + Wachstum  
 (+) reduziertes Wachstum  
 - kein Wachstum



Entsprechend der vorstehenden Tabelle wurden die MHK-Werte ermittelt, wobei unter MHK (minimale Hemmkonzentration) die Konzentration zu verstehen ist, bei der kein Bakterienwachstum mehr nachweisbar ist.

MHK-Werte in Gew.-% Zahncreme

| Zahncreme nach Beispiel | Staphylococcus aureus ATCC 6538 | Streptococcus mutans DSM 20523 | Actinomyces viscosus DSM 43329 |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 7.2                     | 1,0                             | 2,5                            | 0,5                            |
| 7.3                     | 5,0                             | 2,5                            | 1,0                            |
| 7.4                     | > 10,0                          | 5,0                            | 5,0                            |
| Keimzahl Suspension     | $3,9 \times 10^8$               | $3,0 \times 10^8$              | $2,4 \times 10^8$              |

Anmerkung zur Tabelle:

Die Keimsuspension von Streptococcus mutans konnte in diesem Test nicht auf die Keimzahl  $10^8$  KBE/ml eingestellt werden. Ein direkter Vergleich der MHK-Werte zu den anderen Teststämmen ist daher nicht möglich. Tendenziell müssen für die Hemmung von  $10^8$  KBE/ml Streptococcus mutans höhere Wirkstoffkonzentrationen angenommen werden.

MHK-Werte in ppm Salicylsäure-N-octylamid

| Zahncreme nach Beispiel | Staphylococcus aureus ATCC 6538 | Streptococcus mutans DSM 20523 | Actinomyces viscosus DSM 43329 |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 7.2                     | 10 ppm                          | 25 ppm                         | 5 ppm                          |
| 7.3                     | 50 ppm                          | 25 ppm                         | 10 ppm                         |
| Keimzahl Suspension     | $3,9 \times 10^8$               | $3,0 \times 10^8$              | $2,4 \times 10^8$              |

In der flüssigen Hemmreihe konnte die antibakterielle Langzeitwirkung des Salicylsäure-N-octylamids belegt werden. Dabei zeigte die Zahncreme-Formulierung 7.2 mit nanoskaligem Salicylsäure-N-octylamid die stärkste Hemmwirkung.

Für die Hemmung des Teststammes *Staphylococcus aureus* war auch nach 3 Tagen Einwirkzeit von der wirkstofffreien Formulierung 7.4 eine Konzentration von >10% erforderlich. Die Zahncreme mit Salicylsäure-N-octylamid in der herkömmlichen Form hemmte in diesem Test *Staphylococcus aureus* bereits in 5%iger Konzentration (50 ppm Wirkstoff). Die analoge Zahncreme mit dem nanoskaligen Wirkstoff zeigte die gleiche Wirkung dagegen bereits in 1%iger Konzentration (10ppm Wirkstoff).

In der Hemmreihe gegen *Actinomyces viscosus* erwies sich die Formulierung mit dem nanoskaligen Wirkstoff als doppelt so wirksam wie die mit dem Wirkstoff in herkömmlicher Form.

### Patentansprüche

1. Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm zur Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegeprodukten.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Wirkstoffen um schlecht wasserlösliche Verbindungen handelt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Wirkstoffen um nicht basische Verbindungen handelt.
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Wirkstoffe einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von 4-Hydroxybenzoesäure und ihren Salzen und Estern, N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4 dichlor-phenyl)-harnstoff, 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxy-diphenylether, 4-Chlor-3,5-dimethylphenol, 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol), 3-Methyl-4-(1-methylethyl)phenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol, 3-Iod-2-propinyl-butylcarbamate, Vitamin-A-palmitat, Thymol, Salicylsäure-N-alkylamiden, und deren Gemische.
5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Salicylsäure-n-octylamid und/oder Salicylsäure-n-decylamid einsetzt.
6. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man nanoskalige Wirkstoffe einsetzt, die man erhält, indem man

- (a) Wirkstoffe in eine flüssige Phase, in der sie nicht löslich sind, einbringt,
  - (b) die resultierende Mischung über den Schmelzpunkt der Wirkstoffe erwärmt,
  - (c) der resultierenden Ölphase eine wirksame Menge mindestens eines Emulgators oder Schutzkolloids zusetzt und schließlich
  - (d) die Emulsion unter den Schmelzpunkt der Wirkstoffe abkühlt
7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Nanopartikel einsetzt, welche von einem oder mehreren Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden ummantelt vorliegen.
8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die nanoskaligen Wirkstoffe in solchen Mengen einsetzt, daß die Konzentration der in den Nanopartikeln enthaltenen antimikrobiellen Wirkstoffe 0,001 bis 5 Gew.-% bezogen auf die Zubereitungen beträgt.
9. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die nanoskaligen Wirkstoffe zur Herstellung von Zahnpasten oder Zahnputzgelen einsetzt.
10. Antimikrobiellen Wirkstoff enthaltendes Mund- und / oder Zahnpflegemittel, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobielle Wirkstoff in Form von Nanopartikeln mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm eingearbeitet ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. November 2000 (09.11.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/66070 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 7/16, 7/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03660

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. April 2000 (22.04.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 19 770.9 30. April 1999 (30.04.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF  
AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düssel-  
dorf (DE).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÖDER, Chris-  
tine [DE/DE]; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf  
(DE). DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20,

D-41352 Glehn (DE). WÜLK NITZ, Peter [DE/DE];  
Im Erlengrund 9, D-42799 Leichlingen (DE). LEINEN,  
Hans, Theo [DE/DE]; Gertrudisstrasse 2, D-40229  
Düsseldorf (DE). GREGORI, Dorothea [DE/DE];  
Schwarzdornstrasse 1, D-41470 Neuss (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,  
HU, JP, KR, MX, NO, PL, SK, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 5. April 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: UTILIZATION OF NANOSCALAR, ANTIMICROBIAL ACTIVE INGREDIENTS IN ORAL AND/OR DENTAL HY-  
GIENE

**A3** (54) Bezeichnung: VERWENDUNG NANOSKALIGER ANTIMIKROBIELLER WIRKSTOFFE IN DER MUND- UND/ODER  
ZAHNPFLEGE

**WO 00/66070** (57) Abstract: The invention relates to the utilization of nanoscalar, antimicrobial active ingredients with an average particle size  
in the region of between 5 and 500 nm, for producing oral and/or dental hygiene products, in particular, for producing toothpastes or  
gels for cleaning the teeth. In contrast to active ingredient forms described in prior art, the especially fine distribution of the particles  
allows the active ingredients to be more easily integrated into formulations and to be more effective.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen wird die Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchen-  
durchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm zur Herstellung von Mund- und/oder Zahnpflegeprodukten, insbesondere Zahnpasten oder  
Zahnputzgelen. Gegenüber Wirkstoffformen des Stands der Technik bewirkt die besondere Feinteiligkeit der Partikel eine leichtere  
Einarbeitbarkeit der Wirkstoffe in Formulierungen und eine verbesserte Wirksamkeit.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/EP 00/03660

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/16 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | US 5 302 373 A (GIACIN KENNETH J ET AL)<br>12 April 1994 (1994-04-12)<br>column 3, line 13 - line 24<br>column 3, line 66 - column 4, line 5;<br>claims 1,4; examples I,II,IV,V<br>---- | 1,2,6-8,<br>10        |
| X          | US 5 455 024 A (WINSTON ANTHONY E ET AL)<br>3 October 1995 (1995-10-03)<br>column 3, last line - column 4, line 2;<br>claim 1; examples<br>----   | 1,2,6,<br>8-10        |
| X          | US 5 688 492 A (GALLEY EDWARD ET AL)<br>18 November 1997 (1997-11-18)<br>column 2, line 1 - column 3, line 3; claims<br>1,5,12,19,20; examples I,1,2,5<br>----                          | 1-3,6-10              |
| Y          |   | 1-10                  |
|            | -/--  |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2000

Date of mailing of the international search report

10/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No  
PCT/Er 00/03660

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| X  | US 5 290 541 A (LIANG NONG)<br>1 March 1994 (1994-03-01)   | 1-4,6-10              |
| Y  | column 1, line 56 - last line; claim 1<br>---  | 1-10                  |
| X  | US 5 411 750 A (WINSTON ANTHONY E ET AL)<br>2 May 1995 (1995-05-02)  | 1,2,6,7,<br>9,10      |
| Y  | column 3, line 12 - line 28; claims<br>---   | 1-10                  |
| Y  | EP 0 262 587 A (HENKEL KGAA)<br>6 April 1988 (1988-04-06)<br>cited in the application<br>page 4, line 33 - line 39; claims 9,10<br>---                                   | 1-10                  |
| Y  | CA 2 111 523 A (EASTMAN KODAK CO)<br>17 June 1994 (1994-06-17)<br>cited in the application<br>the whole document<br>---  | 1-10                  |
| P,X  | WO 99 22703 A (LURIYA LEONID ;LURIDENT LTD<br>(IL); LURIYA ELENA (IL))<br>14 May 1999 (1999-05-14)<br>page 6, line 14 - line 19; claims<br>1,5-7,27,28; example 6<br>--- | 1-4,6,7,<br>10        |
| A  | WO 94 20072 A (PHARMACIA AB ;WESTESEN<br>KIRSTEN (DE); SIEKMANN BRITTA (DE))<br>15 September 1994 (1994-09-15)<br>page 2, line 15; claims 23,24; example 31<br>---       | 1-10                  |
| A  | WO 95 33441 A (BLOCK DRUG CO)<br>14 December 1995 (1995-12-14)<br>the whole document<br>---  | 1-10                  |
| P,A  | DE 198 37 191 A (HENKEL KGAA)<br>24 February 2000 (2000-02-24)<br>the whole document<br>-----  | 1-10                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

Inter Application No  
PCT/EP 00/03660

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)   | Publication<br>date  |
|---|---------------------|--|--|
| US 5302373 A                              | 12-04-1994          | US 5330749 A<br>US 5455023 A   | 19-07-1994<br>03-10-1995   |
| US 5455024 A                              | 03-10-1995          | US 5385727 A<br>AU 6910294 A<br>WO 9426244 A   | 31-01-1995<br>12-12-1994<br>24-11-1994   |
| US 5688492 A                              | 18-11-1997          | AT 179326 T<br>AU 4315793 A<br>DE 69324679 D<br>DE 69324679 T<br>WO 9324103 A<br>EP 0641190 A  | 15-05-1999<br>30-12-1993<br>02-06-1999<br>14-10-1999<br>09-12-1993<br>08-03-1995   |
| US 5290541 A                              | 01-03-1994          | US 5445814 A   | 29-08-1995   |
| US 5411750 A                              | 02-05-1995          | US 5518727 A   | 21-05-1996   |
| EP 0262587 A                              | 06-04-1988          | DE 3633501 A<br>AT 71362 T<br>DE 3775872 A<br>DK 516987 A<br>ES 2038641 T<br>FI 874309 A<br>JP 63096164 A<br>NO 874109 A,B,<br>US 4795832 A              | 14-04-1988<br>15-01-1992<br>20-02-1992<br>03-04-1988<br>01-08-1993<br>03-04-1988<br>27-04-1988<br>05-04-1988<br>03-01-1989               |
| CA 2111523 A                              | 17-06-1994          | NONE   |  |
| WO 9922703 A                              | 14-05-1999          | IL 122084 A<br>AU 9558798 A<br>EP 1027029 A  | 22-09-1999<br>24-05-1999<br>16-08-2000   |
| WO 9420072 A                              | 15-09-1994          | CA 2091152 A<br>AU 676279 B<br>AU 6225394 A<br>EP 0687172 A<br>FI 954143 A<br>JP 8507515 T<br>NO 953461 A<br>NZ 262541 A<br>US 5785976 A<br>US 5885486 A | 06-09-1994<br>06-03-1997<br>26-09-1994<br>20-12-1995<br>19-10-1995<br>13-08-1996<br>06-11-1995<br>24-04-1997<br>28-07-1998<br>23-03-1999 |
| WO 9533441 A                              | 14-12-1995          | AU 686831 B<br>AU 2817695 A<br>BR 9508360 A<br>CA 2192315 A<br>EP 0760647 A<br>FI 964844 A<br>JP 10504528 T<br>NZ 288826 A<br>US 5718885 A               | 12-02-1998<br>04-01-1996<br>28-10-1997<br>14-12-1995<br>12-03-1997<br>28-01-1997<br>06-05-1998<br>24-09-1998<br>17-02-1998               |
| DE 19837191 A                             | 24-02-2000          | WO 0010522 A   | 02-03-2000   |



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ☐ Aktenzeichen

PCT/Er 00/03660

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K7/16 A61K7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X          | US 5 302 373 A (GIACIN KENNETH J ET AL)<br>12. April 1994 (1994-04-12)<br>Spalte 3, Zeile 13 - Zeile 24<br>Spalte 3, Zeile 66 - Spalte 4, Zeile 5;<br>Ansprüche 1,4; Beispiele I,II,IV,V<br>--- | 1,2,6-8,<br>10     |
| X          | US 5 455 024 A (WINSTON ANTHONY E ET AL)<br>3. Oktober 1995 (1995-10-03)<br>Spalte 3, letzte Zeile - Spalte 4, Zeile 2;<br>Anspruch 1; Beispiele<br>---   | 1,2,6,<br>8-10     |
| X          | US 5 688 492 A (GALLEY EDWARD ET AL)<br>18. November 1997 (1997-11-18)  | 1-3,6-10           |
| Y          | Spalte 2, Zeile 1 - Spalte 3, Zeile 3;<br>Ansprüche 1,5,12,19,20; Beispiele I,1,2,5<br>---  | 1-10               |
|            | ---<br>-/-  |                    |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/11/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Minas, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inten des Aktenzeichen  
PCi/er 00/03660

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |   |                    |
|--|---|--------------------|
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
| X  | US 5 290 541 A (LIANG NONG)<br>1. März 1994 (1994-03-01)  | 1-4,6-10           |
| Y  | Spalte 1, Zeile 56 - letzte Zeile;<br>Anspruch 1  | 1-10               |
| X  | US 5 411 750 A (WINSTON ANTHONY E ET AL)<br>2. Mai 1995 (1995-05-02)  | 1,2,6,7,<br>9,10   |
| Y  | Spalte 3, Zeile 12 - Zeile 28; Ansprüche  | 1-10               |
| Y  | EP 0 262 587 A (HENKEL KGAA)<br>6. April 1988 (1988-04-06)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 4, Zeile 33 - Zeile 39; Ansprüche<br>9,10                                 | 1-10               |
| Y  | CA 2 111 523 A (EASTMAN KODAK CO)<br>17. Juni 1994 (1994-06-17)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>das ganze Dokument   | 1-10               |
| P,X  | WO 99 22703 A (LURIYA LEONID ;LURIDENT LTD<br>(IL); LURIYA ELENA (IL))<br>14. Mai 1999 (1999-05-14)<br>Seite 6, Zeile 14 - Zeile 19; Ansprüche<br>1,5-7,27,28; Beispiel 6 | 1-4,6,7,<br>10     |
| A  | WO 94 20072 A (PHARMACIA AB ;WESTESEN<br>KIRSTEN (DE); SIEKMANN BRITTA (DE))<br>15. September 1994 (1994-09-15)<br>Seite 2, Zeile 15; Ansprüche 23,24;<br>Beispiel 31     | 1-10               |
| A  | WO 95 33441 A (BLOCK DRUG CO)<br>14. Dezember 1995 (1995-12-14)<br>das ganze Dokument   | 1-10               |
| P,A  | DE 198 37 191 A (HENKEL KGAA)<br>24. Februar 2000 (2000-02-24)<br>das ganze Dokument  | 1-10               |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichung: Sie zur selben Patentfamilie gehören

Intern is Aktenzeichen

PCT/EP 00/03660

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |  | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| US 5302373   | A | 12-04-1994                    | US 5330749 A                      |  | 19-07-1994                    |
|  |   |                               | US 5455023 A                      |  | 03-10-1995                    |
| US 5455024   | A | 03-10-1995                    | US 5385727 A                      |  | 31-01-1995                    |
|  |   |                               | AU 6910294 A                      |  | 12-12-1994                    |
|  |   |                               | WO 9426244 A                      |  | 24-11-1994                    |
| US 5688492   | A | 18-11-1997                    | AT 179326 T                       |  | 15-05-1999                    |
|  |   |                               | AU 4315793 A                      |  | 30-12-1993                    |
|  |   |                               | DE 69324679 D                     |  | 02-06-1999                    |
|  |   |                               | DE 69324679 T                     |  | 14-10-1999                    |
|  |   |                               | WO 9324103 A                      |  | 09-12-1993                    |
|  |   |                               | EP 0641190 A                      |  | 08-03-1995                    |
| US 5290541   | A | 01-03-1994                    | US 5445814 A                      |  | 29-08-1995                    |
| US 5411750   | A | 02-05-1995                    | US 5518727 A                      |  | 21-05-1996                    |
| EP 0262587   | A | 06-04-1988                    | DE 3633501 A                      |  | 14-04-1988                    |
|  |   |                               | AT 71362 T                        |  | 15-01-1992                    |
|  |   |                               | DE 3775872 A                      |  | 20-02-1992                    |
|  |   |                               | DK 516987 A                       |  | 03-04-1988                    |
|  |   |                               | ES 2038641 T                      |  | 01-08-1993                    |
|  |   |                               | FI 874309 A                       |  | 03-04-1988                    |
|  |   |                               | JP 63096164 A                     |  | 27-04-1988                    |
|  |   |                               | NO 874109 A, B,                   |  | 05-04-1988                    |
|  |   |                               | US 4795832 A                      |  | 03-01-1989                    |
| CA 2111523   | A | 17-06-1994                    | KEINE                             |  |                               |
| WO 9922703   | A | 14-05-1999                    | IL 122084 A                       |  | 22-09-1999                    |
|  |   |                               | AU 9558798 A                      |  | 24-05-1999                    |
|  |   |                               | EP 1027029 A                      |  | 16-08-2000                    |
| WO 9420072   | A | 15-09-1994                    | CA 2091152 A                      |  | 06-09-1994                    |
|  |   |                               | AU 676279 B                       |  | 06-03-1997                    |
|  |   |                               | AU 6225394 A                      |  | 26-09-1994                    |
|  |   |                               | EP 0687172 A                      |  | 20-12-1995                    |
|  |   |                               | FI 954143 A                       |  | 19-10-1995                    |
|  |   |                               | JP 8507515 T                      |  | 13-08-1996                    |
|  |   |                               | NO 953461 A                       |  | 06-11-1995                    |
|  |   |                               | NZ 262541 A                       |  | 24-04-1997                    |
|  |   |                               | US 5785976 A                      |  | 28-07-1998                    |
|  |   |                               | US 5885486 A                      |  | 23-03-1999                    |
| WO 9533441   | A | 14-12-1995                    | AU 686831 B                       |  | 12-02-1998                    |
|  |   |                               | AU 2817695 A                      |  | 04-01-1996                    |
|  |   |                               | BR 9508360 A                      |  | 28-10-1997                    |
|  |   |                               | CA 2192315 A                      |  | 14-12-1995                    |
|  |   |                               | EP 0760647 A                      |  | 12-03-1997                    |
|  |   |                               | FI 964844 A                       |  | 28-01-1997                    |
|  |   |                               | JP 10504528 T                     |  | 06-05-1998                    |
|  |   |                               | NZ 288826 A                       |  | 24-09-1998                    |
|  |   |                               | US 5718885 A                      |  | 17-02-1998                    |
| DE 19837191  | A | 24-02-2000                    | WO 0010522 A                      |  | 02-03-2000                    |

134

135

136